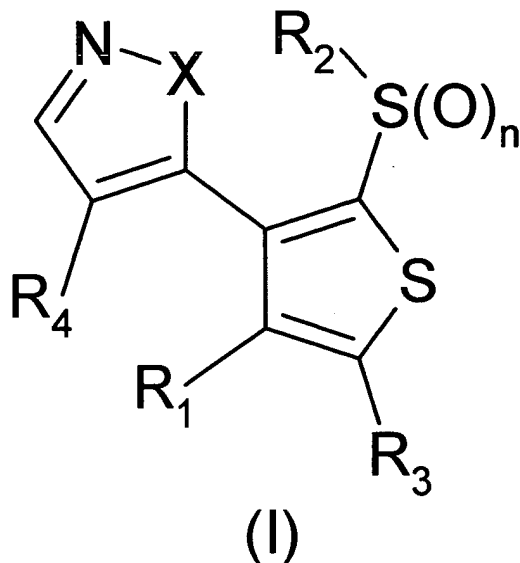


L3 ANSWER 2 OF 6 WPIX COPYRIGHT 2005 THE THOMSON CORP on STN  
 AN 2001-532410 [59] WPIX Full-text  
 DNC C2001-158766  
 TI Tetrasubstituted thiophene compounds and compositions with cell differentiation inducer activity enhancement, useful in the treatment of bone or nerve diseases.  
 DC B03  
 PA (TAIS) TAISHO PHARM CO LTD  
 CYC 1  
 PI JP 2001151775 A 20010605 (200159)\* 11 C07D413-04 <--  
 ADT JP 2001151775 A JP 1999-332797 19991124  
 PRAI JP 1999-332797 19991124  
 IC ICM C07D413-04  
 ICS A61K031-42; A61K031-425; A61P019-08; A61P025-00; A61P043-00; C07D417-04



AB JP2001151775 A UPAB: 20011012  
 NOVELTY - New tetrasubstituted thiophene compounds and compositions enhance the activity of cell differentiation inducers and are used in the treatment/prevention of bone or nerve diseases.  
 DETAILED DESCRIPTION - Tetrasubstituted thiophene compounds of formula (I), their salts, hydrates, and pharmaceutical compositions enhancing the activity of cell differentiation inducers are new. R1, R2 = 1-5C alkyl;  
 R3 = 2-6C alkoxy carbonyl, carboxyl, cyano, or CONR5R6; R4 = halo, 2-6C alkoxy carbonyl, carboxyl, hydroxy, 1-5C alkoxy, 1-5C alkylthio, or cyano;  
 R5, R6 = H or 1-5C alkyl;  
 X = O or S;  
 n = 0-2.  
 ACTIVITY - Osteopathic; Neuroprotective.  
 USE - Compounds (I) are useful in the treatment and/or prevention of bone or nerve diseases (e.g. osteoporosis and in ossification at the repairment or transplant of alveolar bones).  
 ADVANTAGE - The agents specifically enhance the activity of cell differentiation inducers in the living body. Dwg.0/0

## \* NOTICES \*

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

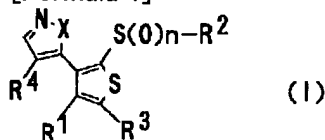
- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula (I)

[Formula 1]



R1 and R2 are the alkyl groups of the carbon atomic numbers 1-5 among [type, respectively. R3 is the alkoxy carbonyl group, the carboxyl group, cyano group, or Formula CONR five R6 (R5 and R6 are the alkyl groups of a hydrogen atom or the carbon atomic numbers 1-5 among a formula, respectively.) of the carbon atomic numbers 2-6. It is the radical expressed. R4 A halogen atom, the alkoxy carbonyl group of the carbon atomic numbers 2-6, It is a carboxyl group, a hydroxyl group, the alkoxy group of the carbon atomic numbers 1-5, the alkylthio group of the carbon atomic numbers 1-5, or a cyano group, X is an oxygen atom or a sulfur atom, and n is the integer of 0-2. 4 permutation thiophene compound expressed with], its salt, or its hydrate.

[Claim 2] The remedy constituent containing a compound according to claim 1, its salt, or its hydrate.

[Claim 3] The remedy constituent which reinforces an operation of the cell differentiation inducer containing a compound according to claim 1, its salt, or its hydrate.

[Claim 4] The compound which turns into a compound according to claim 1 by being metabolized in the living body.

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-151775

(P2001-151775A)

(43) 公開日 平成13年6月5日(2001.6.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 D 413/04		C 0 7 D 413/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/42		A 6 1 K 31/42	4 C 0 8 6
	31/425	31/425	
A 6 1 P 19/08		A 6 1 P 19/08	
	25/00	25/00	

審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平11-332797	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成11年11月24日(1999.11.24)	(72) 発明者	原田 真宏 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(72) 発明者	武田 順子 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内
		(74) 代理人	100074114 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

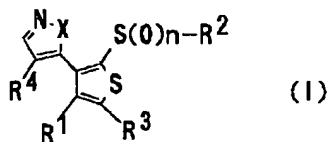
(54) 【発明の名称】 4置換チオフェン化合物

(57) 【要約】

【課題】 生体内に存在する細胞分化誘導因子の作用を特異的に増強することにより、種々の骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な低分子化合物を提供する。

【解決手段】 式 (1)

【化1】



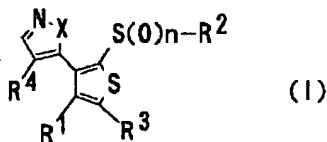
【式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ炭素原子数1～5のアルキル基であり、R<sup>3</sup>は炭素原子数2～6のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、シアノ基または式C O N R<sup>5</sup> R<sup>6</sup> (式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基である。) で表わされる基であり、R<sup>4</sup>はハロゲン原子、炭素原子数2～6のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のア

ルキルチオ基またはシアノ基であり、Xは酸素原子または硫黄原子であり、nは0～2の整数である。】で表わされる4置換チオフェン化合物、その塩またはその水和物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ炭素原子数1～5のアルキル基であり、R<sup>3</sup>は炭素原子数2～6のアルコシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基または式CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>（式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基である。）で表わされる基であり、R<sup>4</sup>はハロゲン原子、炭素原子数2～6のアルコシカルボニル基、カルボキシル基、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基またはシアノ基であり、Xは酸素原子または硫黄原子であり、nは0～2の整数である。〕で表わされる4置換チオフエン化合物、その塩またはその水和物。

【請求項2】請求項1に記載の化合物、その塩またはその水和物を含有する医薬組成物。

【請求項3】請求項1に記載の化合物、その塩またはその水和物を含有する細胞分化誘導因子の作用を増強する医薬組成物。

【請求項4】生体内で代謝されることにより請求項1に記載の化合物となる化合物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規の4置換チオフエン化合物およびそれらを含有する細胞分化誘導因子の作用を増強する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、生体内に存在する細胞分化誘導因子または生体内に投与された細胞分化誘導因子の作用を増強することにより骨疾患もしくは神経性疾患の治療効果または予防効果を生じる化合物として、WO98/09958号公報明細書に記載された縮合チオフエン誘導体が報告されているが、本発明の化合物は報告されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、生体内に存在する細胞分化誘導因子の作用を特異的に増強することにより、種々の骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な低分子化合物を提供することにある。

【0004】

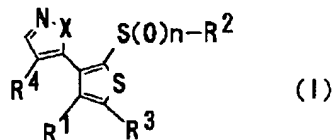
【課題を解決するための手段】本発明者らは種々検討した結果、ある種の4置換チオフエン化合物は骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有効な化合物である

ことを見出し発明を完成した。

【0005】すなわち本発明は、式(1)

【0006】

【化2】



【0007】〔式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>はそれぞれ炭素原子数1～5のアルキル基であり、R<sup>3</sup>は炭素原子数2～6のアルコシカルボニル基、カルボキシル基、シアノ基または式CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>（式中、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ水素原子または炭素原子数1～5のアルキル基である。）で表わされる基であり、R<sup>4</sup>はハロゲン原子、炭素原子数2～6のアルコシカルボニル基、カルボキシル基、水酸基、炭素原子数1～5のアルコキシ基、炭素原子数1～5のアルキルチオ基またはシアノ基であり、Xは酸素原子または硫黄原子であり、nは0～2の整数である。〕で表わされる4置換チオフエン化合物、その塩またはその水和物である。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明で炭素原子数1～5のアルキル基とは、直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、n-ペンチル基などがあげられる。

【0009】本発明で炭素原子数2～6のアルコシカルボニル基とは、直鎖状または分枝鎖状のアルコシカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、1-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、1-ブトキシカルボニル基などがあげられる。

【0010】本発明でハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子である。

【0011】本発明で炭素原子数1～5のアルコキシ基とは、直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、1-ブトキシ基などがあげられる。

【0012】本発明で炭素原子数1～5のアルキルチオ基とは、直鎖状または分枝鎖状のアルキルチオ基であり、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基、1-ブチルチオ基などがあげられる。

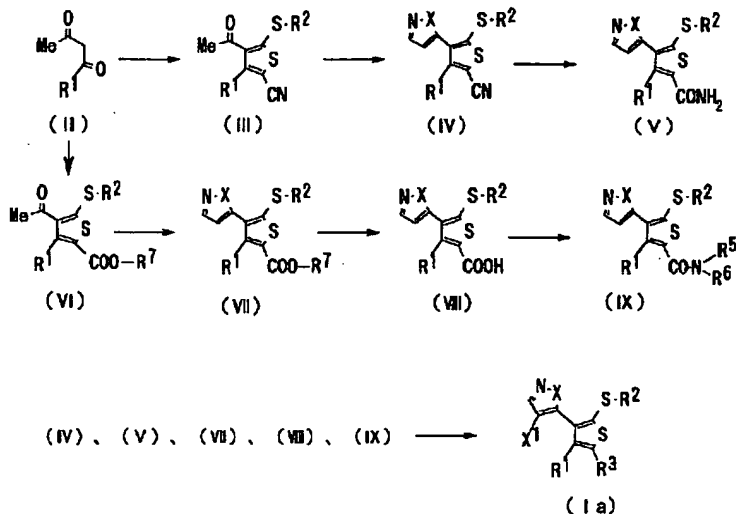
【0013】本発明で塩とは、薬学的に使用可能な塩基（ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニア、リジンなど）との塩である。

【0014】さらに本発明は、いわゆるプロドラッグ（投与後に生体内で代謝されることにより本発明の化合物を生成する化合物）も包含する。

【0015】本発明の化合物(1)は、例えば、以下に

示す方法によって製造することができる。

【0016】1) 式(1)においてR<sup>4</sup>がハロゲン原子であり、nが0である本発明の化合物(1a)は反応式



【0018】[反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびX<sup>1</sup>は前記と同意義であり、X<sup>1</sup>は塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子であり、R<sup>7</sup>は炭素原子数1~5のアルキル基である。]

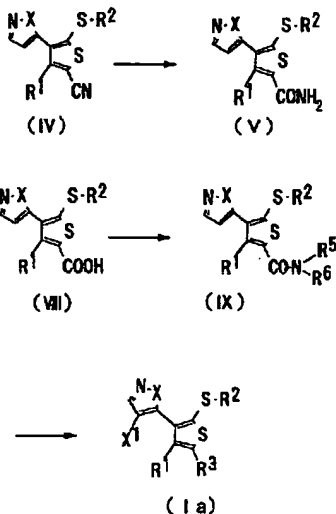
【0019】反応式1の詳細な説明を以下に示す。ジケトン化合物(II)を出発原料として二硫化炭素(CS<sub>2</sub>)を塩基存在下縮合後、生成する縮合体の二硫化炭素由来硫黄原子の一方をクロロアセトニトリル、ブロモアセトニトリルなどのハロアセトニトリル、もう一方の硫黄原子を式R<sup>2</sup>-X<sup>2</sup>(式中、R<sup>2</sup>は前記と同意義であり、X<sup>2</sup>は塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、メチルスルホニルオキシ基などの脱離基である。)で表わされるアルキル化剤を用いてチオエーテル化、引き続いて分子内環化反応を行なうことによりアセチルチオフェンカルボニトリル化合物(III)を製造することができる。

【0020】本反応に使用する塩基としては、アルカリ金属水酸化物(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属炭酸水素塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属水素化物(水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、アルカリ金属(金属ナトリウム、金属カリウムなど)、アルカリ金属アミド(ナトリウムアミドなど)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウムなど)、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリ-*n*-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジンなど)、有機金

1に示す方法によって製造することができる。

【0017】

【化3】 反応式1



属化合物(*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなど)などがあげられる。

【0021】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0022】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0023】次いでアセチル基をイソキサゾール環またはイソチアゾール環に誘導する一般的な環化反応をアセチルチオフェンカルボニトリル化合物(III)に適用することによりチオフェンカルボニトリル化合物(IV)を製造することができる。

【0024】アシル基のイソキサゾール環への一般的な環化反応としては、例えば、アシル基をホルミル化、ハロメチレン化、アルコキシメチレン化またはアミノメチレン化後、ヒドロキシルアミンまたはその誘導体を用いて環化する反応があげられる。

【0025】また、イソチアゾール環への環化反応は、イソキサゾール環の環化反応で用いたヒドロキシルアミンまたはその誘導体の代わりに、硫黄、二塩化硫黄、塩化チオニル、塩化スルフリル、硫化カリウム、硫化ナト

リウム、硫化アンモニウムなどの硫化物、チオシアン酸もしくはそのカリウム塩、ナトリウム塩、アンモニウム塩などのチオシアン化物などの硫黄原子を含む硫化剤を単独または複数を組み合わせて用いることにより行なうことができる。

【0026】前記ホルミル化反応としては、例えば、塩基存在下蟻酸メチル、蟻酸エチルなどの蟻酸エステルとの縮合反応、並びにアシル基をジメチルアミン、ピロリジン、モルホリンなどの2級アミンでエナミンとした後、ホスゲン、オキシ塩化リン、オキサリクロリドなどの存在下N、N-ジメチルホルムアミドもしくはN、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、*t*-ブトキシ(ジメチルアミノ)メタンなどのN、N-ジメチルホルムアミド誘導体との縮合反応などがあげられる。

【0027】ハロメチレン化反応としては、アシル基をジメチルアミン、ピロリジン、モルホリンなどの2級アミンでエナミンとした後、塩基存在下クロロホルムなどのハロホルムとの縮合反応などがあげられる。

【0028】アルコキシメチレン化反応としては、例えば、無水酢酸存在下オルト蟻酸メチル、オルト蟻酸エチルなどのオルト蟻酸アルキルとの縮合反応などがあげられる。

【0029】アミノメチレン化反応としては、例えば、N、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、*t*-ブトキシ(ジメチルアミノ)メタンなどのN、N-ジメチルホルムアミド誘導体との縮合反応などがあげられる。

【0030】また、ホルミル化反応およびハロメチレン化反応において使用する塩基としては、アルカリ金属水酸化物(水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属炭酸水素塩(炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属水素化物(水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、アルカリ金属(金属ナトリウム、金属カリウムなど)、アルカリ金属アミド(ナトリウムアミドなど)、アルカリ金属酢酸塩(酢酸ナトリウムなど)、アルカリ金属アルコキシド(ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウムなど)、有機塩基(トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー*n*-ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、N、N-ジメチルアミノピリジンなど)、有機金属化合物(*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなど)などがあげられる。

【0031】ホルミル化反応、ハロメチレン化反応、アルコキシメチレン化反応およびアミノメチレン化反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する

溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0032】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0033】更にチオフェンカルボニトリル化合物(I V)のシアノ基を加水分解することによりチオフェンカルボキサミド化合物(V)を製造することができる。

【0034】本加水分解反応は一般的なニトリルの加水分解反応であり、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、リン酸、ポリリン酸などを単一あるいは任意に組み合わせて用いる酸性加水分解、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、アンモニアなどを用いるアルカリ加水分解などがあげられる。

【0035】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0036】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0037】出発原料のジケトン化合物(II)からチオフェンカルボニトリル化合物(IV)を得る製造工程において、二硫化炭素由来硫黄原子の一方をチオエーテル化するために用いたクロロアセトニトリル、プロモアセトニトリルなどのハロアセトニトリルの代わりにプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチルなどのハロゲン化酢酸エステルを用いることにより、シアノ基を式COOR<sup>7</sup>(式中、R<sup>7</sup>は前記と同意義である。)へ変換したチオフェンカルボン酸エステル化合物(VII)を製造することができる。

【0038】チオフェンカルボン酸エステル化合物(VI I)は、カルボン酸エステル部分を酸性または塩基性条件下で加水分解することにより、チオフェンカルボン酸化合物(VII I)に導くことができる。

【0039】本反応は通常のエステル加水分解反応で行

なうことができる。例えば、塩酸、硫酸、酢酸、リン酸、ポリリン酸などを単一または任意に組み合わせて用いる酸性加水分解、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、アンモニアなどを用いるアルカリ加水分解などがあげられる。

【0040】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0041】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0042】更にチオフェンカルボン酸化合物(VIII)はそのカルボキシル基を式 $\text{HN}^{\text{R}^5}\text{R}^6$ (式中、 $\text{R}^5$ および $\text{R}^6$ は前記と同意義である。)で表わされるアミノ化合物を用いてアミド化することにより、チオフェンカルボン酸アミド化合物(IX)へ導くことができる。

【0043】本反応としては、エステルに対するアミンによる交換反応、エステルを加水分解して得たカルボン酸とアミンとの縮合反応などがあげられる。縮合剤としては、例えば、チオニルクロリドなどの酸ハロゲン化剤、クロロ炭酸エチルなどのクロロ炭酸アルキル、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ)プロピルカルボジイミドなどのカルボジイミド化合物、メタンスルホニルクロリドなどのスルホニルクロリド化合物、ジフェニルフォスファイト、ジフェニルフォスフォルルクロリドなどのリン化合物、トリフェニルフォスフィン-ジエチル アザジカルボキシレート、*N*、*N*'-カルボジイミダゾールなどがあげられる。

【0044】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメ

タン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0045】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0046】最後にチオフェン化合物(IV)、(V)、(VII)、(VIII)または(IX)をハロゲン化することにより本発明の化合物(1a)を製造することができる。

【0047】本反応としては、芳香族環にフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を置換する一般的な方法があげられる。使用するハロゲン化剤としては、例えば、フッ素、フッ化水素、フルオロキシトリフルオロメタン、フッ化カリウム、フッ化セシウム、フッ化銀などのフッ素化剤、塩素、三塩化ヨウ素、塩化チオニル、塩化スルフリル、五塩化リン、オキシ塩化リン、塩化リチウム、塩化第一銅、塩化第二鉄、四塩化チタン、塩化テルリウム、塩化アンチモン、*N*-クロロコハク酸イミド、トリクロロイソシアヌル酸、*t*-ブチルハイポクロリドなどのクロル化剤、臭素、臭化水素、臭化第一銅、五臭化リン、オキシ臭化リン、*N*-ブロモコハク酸イミドなどのブロム化剤、ヨウ素、一塩化ヨウ素、ヨウ化水素、三ヨウ化リン、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化第一鉄、*N*-ヨードコハク酸イミド、1,3-ジヨード-5,5-ジメチルヒダントインなどのヨード化剤などがあげられる。

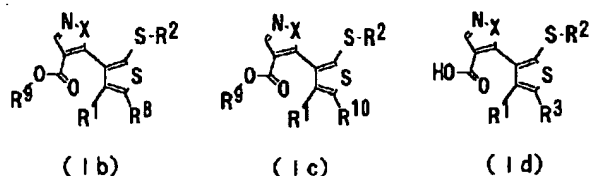
【0048】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、*n*-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0049】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0050】2)式(1)において $\text{R}^4$ が式 $\text{COOR}^9$ (式中、 $\text{R}^9$ は炭素原子数1~5のアルキル基である。)またはカルボキシル基であり、*n*が0である本発明の化合物(1b)、(1c)および(1d)は以下に示す方法によって製造することができる。

【0051】

【化4】

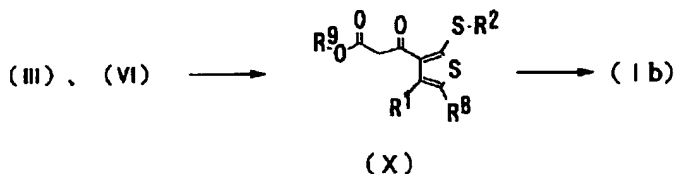


【0052】 [式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ および $X$ は前記と同意義であり、 $R^8$ は式 $COOR^7$  (式中、 $R^7$ は前記と同意義である。) で表わされる基またはシアノ基であり、 $R^{10}$ はカルボキシル基または式 $CONR^5R^6$  (式中、 $R^5$ および $R^6$ は前記と同意義である。) で表わされる基である。]

【0053】 本発明の化合物 (1b) は反応式1で示したアセチルチオフェン化合物 (III) または (VI) を出発原料として反応式2に示した方法により製造することができる。

【0054】

【化5】 反応式2



【0055】 [反応式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^8$ および $R^9$ は前記と同意義である。]

すなわち、アセチルチオフェン化合物 (III) または (VI) のアセチル基をアルコキシカルボニル化後、反応式1で示した環化反応を適用することにより本発明の化合物 (1b) を製造することができる。

【0056】 前記アルコキシカルボニル化反応は、アセチル基を塩基存在下アルコキシカルボニル化する一般的な反応である。使用するアルコキシカルボニル化剤としては、例えば、炭酸ジメチル、炭酸ジエチルなどの炭酸ジアルキル化合物、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルなどのハロゲン化炭酸アルキル、トリエチルホスホカルボキシレートなどのホスホカルボキシレート化合物、エチルシアノホルメイトなどのアルキルシアノホルメイト化合物などがあげられる。使用する塩基としては、アルカリ金属水酸化物 (水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど)、アルカリ金属炭酸塩 (炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ金属炭酸水素塩 (炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルカリ金属水素化物 (水素化ナトリウム、水素化カリウムなど)、アルカリ金属アミド (ナトリウムアミドなど)、アルカリ金属酢酸塩 (酢酸ナトリウムなど)、アルカリ金属アルコキシド (ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、 $t$ -ブトキシカリウムなど)、有機塩基 (トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリー $n$ -ブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]-5-ノネン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ピリジン、 $N$ 、 $N$ -ジメチルアミノピリジンなど)、有機金属化合物 ( $n$ -ブチルリチウム、 $s$ -ブチルリチウム、 $t$ -ブチルリチウム、リチウムジイソ

ロピルアミド、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドなど) などがあげられる。

【0057】 本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、 $n$ -プロパノール、イソプロパノール、 $n$ -ブタノール、 $t$ -ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、 $n$ -ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0058】 前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

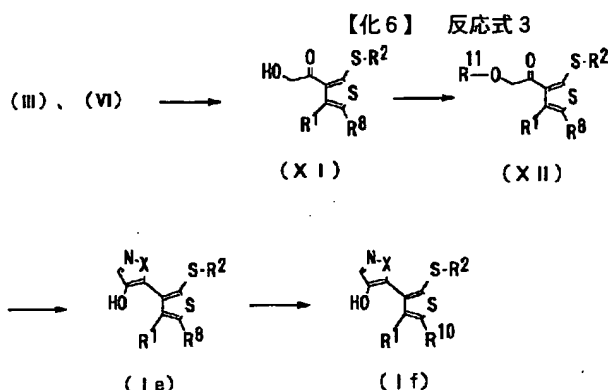
【0059】 また、本発明の化合物 (1b) において $R^8$ を加水分解することにより本発明の化合物 (1c) の $R^{10}$ がカルボキシル基またはカルバモイル基である本発明の化合物を製造することができる。

【0060】 更に、本発明の化合物 (1c) の $R^{10}$ がカルボキシル基である本発明の化合物に反応式1でチオフェンカルボン酸化合物 (VIII) をチオフェンカルボン酸アミド化合物 (IX) へ誘導したアミド化反応を適用して式 $HNR^5R^6$  (式中、 $R^5$ および $R^6$ は前記と同意義である。) で表わされるアミノ化合物を用いてアミド化することにより本発明の化合物 (1d) において $R^3$ が式 $CONR^5R^6$  (式中、 $R^5$ および $R^6$ は前記と同意義である。) で表わされる基である本発明の化合物を製造することができる。

【0061】 3) 式(1)において $R^4$ が水酸基であり、 $n$ が0である本発明の化合物 (1e) および (1f) は反応式3に示す方法によって製造することができる。



【0062】



【0063】【反応式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>10</sup>およびXは前記と同意義であり、R<sup>11</sup>は一般に水酸基の保護基として用いられる1～3のハロゲン原子もしくはアリアル基が置換してもよいアルコキアルキル基、酸素原子もしくは硫黄原子を含む環状アルキル基、1～3のハロゲン原子もしくはアリアル基が置換したアルキル基またはトリアルキルシリル基もしくは1～3のハロゲン原子が置換してもよいアルカノイル基である。】

すなわち、アセチルチオフェン化合物(III)または(VI)のアセチル基を水酸化し、次いで水酸基を保護し、続いて反応式1で示した環化反応を適用することにより本発明の化合物(Ie)を製造することができる。

【0064】本水酸化反応としては、例えば、ヨードソベンゼン、酢酸ヨードソベンゼンなどのヨードソ化合物、酸化モリブデンなどによる直接水酸化反応があげられる。更に複数工程による水酸化として、例えば、ハロゲン化反応-アセチル化反応-加水分解反応、エノールエーテル化反応-酸化的エポキシ化反応-エポキシの開裂反応、カルボニルのオキシム化-アシル化-転移反応などがあげられる。

【0065】水酸基の保護化は、一般に水酸基の保護反応として用いられる方法であり、例えば、メトキシメチル化、ベンジルオキシメチル化、t-ブトキシメチル化、2, 2, 2-トリクロロエトキシメチル化、テトラヒドロピラニル化、テトラヒドロチオピラニル化、テトラヒドロフラニル化、1-エトキシエチル化、2, 2, 2-トリクロロエチル化、ベンジル化、p-メトキシベンジル化、トリフェニルメチル化などのアルキルエーテル化、トリメチルシリル化、t-ブチルジメチルシリル化、メチルジ-t-ブチルシリル化などのシリルエーテル化、ホルミル化、アセチル化、クロロアセチル化、トリクロロアセチル化、トリフルオロアセチル化などのエステル化などがあげられる。

【0066】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0067】更に、2)に示した本発明の化合物(Ib)を加水分解する反応を本発明の化合物(Ie)に適用

することにより、本発明の化合物(I f)に導くことができる。

【0068】4)本発明の化合物(I)のnが1または2である化合物は、スルフィドをスルホキシドまたはスルホンへ酸化する通常の酸化反応を本発明の化合物(Ia)～(If)に適用することにより製造することができる。

【0069】酸化反応に使用する酸化剤としては、例えば、過酸化水素、t-ブチルハイドロパーオキシド、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム、亜臭素酸ナトリウム、次亜塩素酸ナトリウム、過ヨードベンゼンなどがあげられる。

【0070】本反応は、無溶媒または溶媒中で行うことができる。使用する溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、石油エーテル、n-ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ピリジン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、水などがあげられる。

【0071】前記の反応においては使用する溶媒および試薬の種類並びにそれらの使用量は反応に用いる基質および反応条件によって適宜選択する。

【0072】本発明の化合物は、骨形成促進活性が強力であるため、骨または歯槽骨の修復・移植の際の骨形成促進剤として、単独または骨再建用の担体に混合して使用することができる。

【0073】骨形成促進剤として用いる場合、錠剤、散剤、液剤、注射剤、座剤などの剤型で経口または非経口で投与することができるほか、外科的に摘出した骨に直接塗布するなどの方法により投与することも可能である。投与量は年齢、性別、体重などを総合的に考慮して適量を投与することができる。

【0074】骨再建用の担体に混合して使用する場合、本発明の化合物を金属、セラミックもしくは高分子を材料とする人工骨などに付着または含有させる方法が

あげられる。人工骨は、それが骨欠損部に移植された際に生体組織において本発明の骨芽細胞の分化促進剤が放出されうるように表面を多孔性にするのが好ましい。

【0075】

【発明の効果】本発明により、生体内に存在する細胞分化誘導因子の作用を特異的に増強することにより、種々の骨疾患もしくは神経性疾患の治療または予防に有用な低分子化合物の提供が可能になった。具体的には、本発明は、骨粗鬆症の予防もしくは治療剤として、または骨

【0076】

【実施例】以下に実施例および試験例により本発明を具体的に説明する。

【0077】実施例1

4-(4-ブロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド。

【0078】a) 4-アセチル-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル  
2, 4-ベンタンジオン (36.8g, 367.9mmol) を含むジメチルスルホキシド (370ml) 溶液に、氷冷下85%水酸化カリウム (48.6g, 735.8mmol) を含む水 (37ml) 溶液、二硫化炭素 (28.0g, 367.9mmol) を順に滴下後、20℃で20分間攪拌した。引き続き、氷冷下クロロアセトニトリル (25.0g, 331.1mmol) を含むジメチルスルホキシド (37ml) 溶液を45分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌後、炭酸カリウム (50.9g, 367.9mmol) およびヨウ化メチル (57.4g, 404.7mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を3規定塩酸で中和後、水を加え析出物を濾取、水洗、乾燥した。得られた粗結晶をクロロホルム-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色針状晶の4-アセチル-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル (59.4g, 85%) を得た。融点: 116.0~118.0℃。

【0079】b) 3-メチル-5-メチルチオ-4-(3-オキソプロパノイル)チオフェン-2-カルボニトリル

ナトリウムメトキシド (10.2g, 189.3mmol) を含むテトラヒドロフラン (200ml) 懸濁液に室温で蟻酸エチル (14.0g, 189.3mmol)、4-アセチル-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル (20.0g, 94.7mmol) を順に加えた後、室温で1時間攪拌した。反応液に3規定塩酸を加え酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄 (水、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/クロ

ロホルム/酢酸エチル=10:1:5) で精製することにより、黄色結晶の3-メチル-5-メチルチオ-4-(3-オキソプロパノイル)チオフェン-2-カルボニトリル (7.0g, 31%) を得た。

融点: 82.5~83.5℃。

【0080】c) 4-(4-イソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル

3-メチル-5-メチルチオ-4-(3-オキソプロパノイル)チオフェン-2-カルボニトリル (2.0g, 8.4mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.70g, 10.0mmol) を含むピリジン (20ml) 溶液を80℃で30分間加熱攪拌後、反応液に水を加え、析出物を濾取、水洗、乾燥した。得られた粗結晶をテトラヒドロフラン-n-ヘキサンで再結晶することにより、淡黄色結晶の4-(4-イソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル (1.1g, 56%) を得た。

融点: 114.0~115.0℃。

【0081】d) 4-(4-イソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド

4-(4-メチルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル (1.1g, 4.7mmol) および濃硫酸 (11ml) の混合物を40℃で1時間加熱後、反応液を室温に戻し、水を加え、析出物を濾取、水洗、乾燥した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: クロロホルム/酢酸エチル=10:0~1:1) で精製後、クロロホルム-n-ヘキサンで再結晶することにより無色結晶の4-(4-メチルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (0.86g, 72%) を得た。

融点: 159.0~160.0℃。

【0082】e) 4-(4-ブロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド

4-(4-メチルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (0.57g, 2.2mmol) および無水塩化アルミニウム (5mg) を含むクロロホルム (60ml) 溶液に室温で臭素 (0.39g, 2.5mmol) を徐々に加え、19時間攪拌した。反応液を洗浄 (水、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/クロロホルム/酢酸エチル=2:1:1~1:1:1) で精製することにより、無色結晶の4-(4-ブロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド (0.38g, 5

1%)を得た。

融点: 129.0~130.0℃。

【0083】実施例2

4-(4-プロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル。

【0084】実施例1のc)の方法で得た4-(4-イソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリルを実施例1のe)の製造法に準拠してブロム化することにより本発明の化合物を得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.33 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 8.39 (s, 1H)。

【0085】実施例3

4-(4-クロロイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル。

【0086】実施例1のc)の方法で得た4-(4-イソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル(0.20g, 0.84mmol)およびスルフルリクロリド(0.13g, 0.98mmol)を70℃で20分間加熱撹拌した。反応液を室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を徐々に加え中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=8:1)で精製することにより、黄色油状の4-(4-クロロイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル(0.091g, 40%)を得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.34 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 8.39 (s, 1H)。

【0087】実施例4

4-(4-クロロイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド。

【0088】実施例3の方法で得た4-(4-クロロイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリルを実施例4のd)の製造法に準拠して加水分解することにより本発明の化合物を得た。

NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.37 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 5.68 (b r. s, 2H), 8.58 (s, 1H)。

【0089】実施例5

4-(4-エトキシカルボニルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル。

【0090】a) 4-(2-エトキシカルボニルアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2

-カルボニトリル

実施例1のa)の方法で得た4-アセチル-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル(19.5g, 73.4mmol)、60%水酸化ナトリウム(6.0g, 150.4mmol)および炭酸ジエチル(73.4ml)の混合物を80℃で45分間加熱撹拌した。反応液を3規定塩酸(30ml)を含む水に注ぎ、析出物を濾取、洗浄(水、酢酸エチルの順)、乾燥することにより、淡褐色結晶の4-(2-エトキシカルボニルアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル(13.8g, 66.5%)を得た。

融点: 143.5~144.0℃。

【0091】b) 4-(4-エトキシカルボニルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル

4-(2-エトキシカルボニルアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル(3.0g, 10.6mmol)、オルト燐酸エチル(6ml)および無水酢酸(4ml)の混合物を130℃で2時間加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3:1)に付すことにより、高極性物質を除去した。得られた黄色油状物質(3.4g)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.34g, 12.2mmol)および酢酸ナトリウム・三水合物(1.7g, 12.2mmol)を含む3:1-エタノール/水(32ml)混合溶液を室温で10分間撹拌した。反応液を酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=4:1)で精製することにより、無色結晶の4-(4-エトキシカルボニルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリル(2.1g, 63%)を得た。

融点: 138.0~139.0℃。

【0092】実施例6

4-(4-エトキシカルボニルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボキサミド。

【0093】実施例5の方法で得た4-(4-エトキシカルボニルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボニトリルを実施例1のd)の製造法に準拠して加水分解することにより本発明の化合物を得た。

融点: 91.0~92.0℃。

【0094】実施例7

4-(4-カルボキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフエン-2-カルボキ

サミド。

【0095】実施例6の方法で得た4-(4-エトキシカルボニルイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド

(0.23g, 0.70mmol) および濃硫酸(5ml)を加え、60℃で7時間加熱後、反応液を室温に戻し、氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルで再結晶することにより無色結晶の4-(4-カルボキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボキサミド(0.03g, 24%)を得た。

融点: 199~200℃。

【0096】実施例8

4-(4-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル。

【0097】a) 4-(2-ヒドロキシアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル

実施例1のa)の方法で得た4-アセチル-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(2.8g, 13.2mmol)、ヨードソベンゼン(3.2g, 14.5mmol)および水酸化ナトリウム(0.53g, 13.2mmol)を含むメタノール(59ml)溶液を室温で18時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣にメタノール(30ml)および4規定硫酸(30ml)を順に加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出物を濾取、洗浄(水、酢酸エチルの順)、乾燥後、粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の4-(2-ヒドロキシアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(1.9g, 63%)を得た。

融点: 141.0~142.0℃。

【0098】b) 4-(2-テトラヒドロピラニルオキシアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル

4-(2-ヒドロキシアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(1.3g, 4.3mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(1.6g, 18.9mmol)およびp-トルエンスルホン酸(0.026g)を含むジクロロメタン(36ml)溶液を室温で20分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶

することにより無色結晶の4-(2-テトラヒドロピラニルオキシアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(2.1g, 87mmol)を得た。

融点: 109.0~110.0℃。

【0099】c) 4-(3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロベノイル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル

4-(2-テトラヒドロピラニルオキシアセチル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(1.3g, 4.3mmol)およびt-ブトキシビス(ジメチルアミノ)メタン(2.65ml)の混合物を90℃で20分間加熱攪拌した。反応液を室温に戻し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1:2)に付すことにより、高極性物質を除去した。得られた淡褐色油状物質(0.88g)および6規定塩酸(0.35ml)を含むメタノール(7ml)溶液を室温で15分間攪拌した。反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、析出物を濾取、洗浄(水)、乾燥することにより、淡黄色結晶の4-(3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロベノイル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(0.53g, 50%)を得た。

融点: 185℃<(分解)。

【0100】d) 4-(4-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル。

4-(3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロベノイル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(0.50g, 1.8mmol)、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸(0.40g, 3.3mmol)を含む水(5ml)溶液を含むテトラヒドロフラン

(20ml)溶液を室温で30分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出後、有機層を洗浄(水、飽和食塩水の順)、乾燥(無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1:1)で精製することにより、無色結晶の4-(4-ヒドロキシイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボニトリル(0.17g, 41%)を得た。

融点: 240℃<(分解)。

【0101】実施例9

4-(4-プロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルスルフィニル)チオフェン-2-カルボキサミド。

【0102】実施例1の方法で製造した本発明の化合物である4-(4-プロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボ

キサミド (0.050g, 0.15mmol) を含むテトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液に氷冷下m-クロロ過安息香酸 (0.028g, 0.17mmol) を徐々に加え、同温度で30分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄 (水、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1:3) で精製し、酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の4-(4-プロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド (0.036g, 69%) を得た。  
融点: 166.0~167.5℃。

#### 【0103】実施例10

4-(4-プロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド。

【0104】実施例1の方法で製造した本発明の化合物である4-(4-プロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルチオ)チオフェン-2-カルボ

キサミド (0.050g, 0.15mmol) を含むテトラヒドロフラン (1.5ml) 溶液に室温でm-クロロ過安息香酸 (0.13g, 0.75mmol) を徐々に加え、更に1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を洗浄 (水、飽和食塩水の順)、乾燥 (無水硫酸マグネシウム)、減圧下濃縮後、得られた粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサンで再結晶することにより、無色結晶の4-(4-プロモイソキサゾール-5-イル)-3-メチル-5-(メチルスルホニル)チオフェン-2-カルボキサミド (0.042g, 77%) を得た。  
融点: 174.5~175.5℃。

#### 【0105】試験例

本発明の化合物はラット胎児頭頂骨由来骨芽細胞におけるアルカリフォスファターゼ産生誘導およびノジュール誘導に対して促進活性を示した。例えば、実施例1の本発明の化合物はコントロール (被験化合物の添加濃度が0μg/mlの場合) に対して2.5μg/mlの濃度で182%アルカリフォスファターゼ産生誘導を促進し、951%ノジュール誘導を促進した。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ト (参考)
A 6 1 P 43/00	1 1 1	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 417/04		C 0 7 D 417/04	
(72) 発明者 中村 年男	30	F タ-ム (参考)	4C063 AA01 BB01 CC92 DD51 DD61
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内			EE01
(72) 発明者 斎藤 秀次			4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 BC79
東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内			GA04 GA09 GA10 MA01 MA04
			NA14 ZA01 ZA67 ZA97 ZB21